

Peter Lühje ja Saara Pigg

Bisfosfonaatti- ja denosumabihoitoa käyttäneen reumapotilaan kolme epätyypillistä reisiluun varren murtumaa

Reisiluun epätyypillinen murtuma on tunnistettu vuodesta 2005 lähtien pitkäaikaisen bisfosfonaatti- ja vuodesta 2013 lähtien denosumabilääkityksen harvinaiseksi komplikaatioksi. Toistaiseksi on julkaistu ainoastaan kaksi tapausselostusta, joissa tämä komplikaatio on aiheutunut samalle potilaalle molemmista lääkkeistä. Vaikka reisiluun epätyypillisen murtuman vaara on hyvin pieni, näiden potilaiden huolellinen seuranta on tärkeää. Jos potilas käyttää bisfosfonaattia tai denosumabia ja valittaa kipua lonkassa, nivusessa tai reidessä, pikainen magneettikuvaus on tarpeellinen osittaisen rasitusmurtuman sulkemiseksi pois. Epätyypillinen murtuma voi aiheutua myös ilman tunnistettavaa taustatekijää.

Osteoporoosin ensilinjan lääkehoidoksi suositellaan suun kautta otettavia bisfosfonaatteja. Niiden käyttöä puoltavat hyvin dokumentoitu teho, pitkäaikainen käyttökokemus ja pienet lääkekustannukset sekä hyöty-haitta-analyysit (1). Niiden harvinainen komplikaatio on reisiluun epätyypillinen murtuma ja leukaluukuolio (2).

Yhdysvaltain luututkimusseura (ASBMR) määritteli vuonna 2010 reisiluun epätyypillisen murtuman (**TAULUKKO 1**) (3). Murtuma sijaitsee joko välittömästi reisiluun subtrokanterisen alueen alapuolella tai reisiluun varren alueella. Vuonna 2005 alettiin epäillä yhteyttä bisfosfonaattihoidon ja reisiluun murtuman välillä (4). Sen jälkeen aiheesta on julkaistu lukuisia artikkeleita (2). Murtuma voi tulla vähäisestä vammasta tai ilman vammaa. Epätyypilliset murtumat ovat reisiluussa joko poikittaisesti tai murtuma on lievästi vino.

Italialaisessa tutkimuksessa selvitettiin vuosina 2007–2013 Parman yliopistollisen sairaalan kaikki reisiluun varren murtumatapaukset. Pienienergiaisia murtumia löytyi 308, joista epätyypillisiä oli 22 (7,1 %). Yli 40-vuotiailla epätyypillisen murtuman ilmaantuvuus oli

1,6/100 000 potilasvuotta, ja tavanomainen reisiluun murtuma oli yli sata kertaa yleisempi (5). Kriteerit olivat samat kuin Yhdysvaltain luututkimusseuralla. Epätyypillisen murtuman saaneista potilaista ainoastaan 65 % oli käyttänyt bisfosfonaattilääkitystä, ja lääkehoito oli kestänyt keskimäärin yhdeksän vuotta (vaihteluväli 5–14 vuotta). Yhdysvaltain luututkimusseuran selvityksen mukaan bisfosfonaattihoito lisäsi absoluuttista murtumavaaraa 3–50 tapauksella 100 000 potilasvuotta kohden (2). Mikäli bisfosfonaatin käyttöaika piteni 8–9 vuoteen, myös murtumavaara suureni (113 tapausta/100 000 potilasvuotta) (6). Myös pitkäaikaisen glukokortikoidihoidon, bisfosfonaatin käytön ja epätyypillisen murtuman välillä on yhteys (2).

Vuonna 2013 julkaistiin ensimmäiset kaksi tapausta, joissa todettiin reisiluun varren epätyypillinen murtuma denosumabihoitoon yhteydessä (7,8).

Molemmat osteoporoosilääkkeet estävät osteoklastien toimintaa. Bisfosfonaatit vähentävät lisäksi osteoklastien määrää, ja denosumabi lyhentää niiden elinikää.

Kirjallisuudessa on julkaistu ainoastaan kaksi tapausta, joissa sama potilas on saanut ensin

TAULUKKO 1. Epätavallisen reisiluun subtrokanteerisen ja diafyysimurtuman kriteerit Yhdysvaltain luututkimusseuran (ASBMR) vuonna 2010 julkaiseman määritelmän mukaan (3).

Ensisijaiset kriteerit
Diagnoosi edellyttää, että kaikki ensisijaiset kriteerit täyttyvät
Murtuma sijaitsee missä tahansa reisiluun pienen sarvennoisen ja polven nivelnastan yläpuolisen tason välissä
Murtuma syntyy ilman vammaa tai vähäisestä vammasta, kuten seisomakorkeudelta tai matalammalta kaatuessa
Löydöksenä poikki- tai lievästi viisto murtuma
Pirstaloitumaton murtuma
Täydellinen murtuma lävistää korteksin molemmin puolin, jolloin voi syntyä mediaalinen piikki
Epätäydellinen murtuma kohdistuu vain lateraaliseen korteksiin
Toissijaiset kriteerit
Toissijaiset kriteerit eivät ole diagnoosin kannalta välttämättömiä, mutta ne saattavat esiintyä epätavallisen murtuman yhteydessä
Reisiluun lateraalisen korteksin paikallinen luukalvo-reaktio
Diafyysin korteksin yleinen paksuuntuminen
Reiteen tai nivuseen paikantuva murtumaa edeltävä kipu
Molemminpuolinen murtuma ja oireisto
Hidastunut luutuminen
Eräät sairaudet ja tilat (esim. D-vitamiinin puutos, nivelreuma, hypofosfatasia)
Eräät lääkehoidot (esim. bisfosfonaatit, glukokortikoidit, protonipumpun estäjät)

epätavallisen murtuman osteoporoosin hoitoon käytetyn bisfosfonaatin ja myöhemmin denosumabin käytön yhteydessä (9,10).

Oma potilas

Potilaamme on yli 70-vuotias nainen, joka sairastui nivelreumaan vuonna 1977, mistä lähtien hän on käyttänyt jatkuvasti glukokortikoidihoitoa, viimeisen vuoden aikana prednisolonia 2,5 mg päivässä. Potilaan muuna pitkäaikaisena lääkityksenä on metotreksaatti 15 mg, foolihappo 5 mg ja hydroksiklorokiini 300 mg kerran viikossa. Potilas sai vuonna 1995 säärimurtuman. Reumalääkäriin määräämään hän käytti vuosina 1999–2007 osteoporoosin takia alendronaattia.

Vuoden 2001 luuntiheysmittauksessa todettiin lannenikamissa osteoporoosilöydös. Marraskuussa 2003 potilaan vasemman reisiluun varsi murtui (**KUVA 1**), ja huhtikuussa 2004 vastaava murtuma tuli toiseen reisi-luuhun (**KUVA 2**). Molemmat murtumat olivat epätavallisia. Murtuman yhteyttä bisfosfonaattiin ei silloin vielä tiedetty. Molemmat murtumat hoidettiin ydinnaulauksella. Vuoden 2004 luuntiheysmittauksessa todettiin lannenikamissa osteopenialöydös. Vuonna 2005 murtui vasemman olkaluun yläosa. Kaikki murtumat tulivat kaatumisissa. Oikean reiden ydinnaula poistettiin parin vuoden kuluttua leikkauksesta, koska potilas valitti kipua oikean reiden yläosassa.

Helmikuusta 2007 maaliskuuhun 2008 potilas käytti strontiumranelaatia. Toukokuusta 2008 syyskuuhun 2010 hän käytti uudestaan bisfosfonaattia ja syyskuusta 2010 toukokuuhun 2012 uudestaan strontiumranelaatia. Sisätautilääkäri lopetti strontiumranelatiin, koska Euroopan lääkevirasto ei huhtikuussa 2012 suositellut lääkettä potilaille, joilla oli ollut laskimoveritulppa. Potilaalla oli ollut niitä useampia.

Vuoden 2012 luuntiheysmittauksessa todettiin lannenikamissa osteoporoosilöydös. Kesäkuussa 2012 ja kesäkuussa 2013 potilaalle annettiin toledronihappoinfuusiota, vaikka reisiluun varsi oli aikaisemmin murtunut molemminpuolisesti epätavallisesti. Hoitava erikoislääkäri ei ollut tästä komplikaatiosta tietoinen.

Vuoden 2014 luuntiheysmittauksessa todettiin lannenikamissa osteoporoosilöydös. Tammikuussa 2015 aloitettiin puolivuositainen denosumabipistoshoito (60 mg). Viimeinen pistos annettiin kesällä 2017.

Potilaalla oli esiintynyt loppuvuodesta 2016 raskas kipua ja alta pettämisen tunnetta oikeassa polvessa. Hän hakeutui kesällä 2017 terveyskeskuslääkärille, joka ohjasi röntgenkuvaukseen. Potilaan oli määrä tiedustella tulosta parin viikon kuluttua. Viikon päästä kuvauksesta potilas kaatui ja sai oikeaan reiteensä uuden murtuman. Murtuma hoidettiin ydinnaulauksella. Reisiluun murtuman takia potilas ohjattiin alueellisen käytännön mukaan murtumahoitajalle ja vastuulääkärille. Arvioitaessa jälkikäteen tuoreita murtumakuvia potilaan saama murtuma todettiin epätavalliseksi (**KUVA 3**). Viikkoa aiemmin otetussa röntgenkuvassa oli samassa kohdassa jo näkyvissä osittainen, raskas murtumaa muistuttava löydös (**KUVA 4**). Taustalla oli potilaan käyttämä denosumabi, joka lopetettiin. Uudessa luuntiheysmittauksessa todettiin lannenikamissa osteopenialöydös.

Potilaalle aloitettiin kaksi vuotta kestävä teriparatidilääkitys. Kalsium ja D-vitamiinilisä jatkuvat. Laboratorioarvot tarkastettiin (**TAULUKKO 2**). Potilas ohjattiin jatkoselvityksiin suurentuneet tyreotropiinipitoisuuden takia. Luun aineenvaihdunnan merkkiaineita, jotka mitataan rakentumista tai hajoamista, ei mitattu missään vaiheessa (1).

KUVA 1. Oikean reisinluun varren epätyypillinen murtuma (lokakuu 2003)



KUVA 2. Vasemman reisinluun varren epätyypillinen murtuma (maaliskuu 2004)



KUVA 3. Oikean reisinluun varren epätyypillinen murtuma, jossa ulkoinen kuorikerros on paksuuntunut. Mediaalisesti havaitaan "piikkimuutos" (ylempi nuoli) ja alemmaa näkyy vuoden 2003 parantunut murtuma (alempi nuoli).



KUVA 4. Oikean reisinluun varren osittainen rasisurmurtumatyyppinen muutos (nuoli). Ulkoinen kuorikerros on tällä alueella paikallisesti paksuuntunut.



Pohdinta

Tämä on tiettävästi toinen kuvaus potilaasta, jolle on ilmaantunut ensin bisfosfonaatin komplikaationa molempien reisiluiden epätyypilliset murtumat ja myöhemmin denosumabin käytön aikana toisen reiden vastaava murtuma. Denosumabin käytön aiheuttamia epätyypillisiä murtumatapauksia on julkaistu vuodesta 2013 alkaen.

Bisfosfonaattien yhteydessä esiintyviä epätyypillisiä murtumia on tutkittu paljon (2). Ruotsalaisesta valtakunnallisesta potilasrekisteristä kerättiin vuosina 2008–2011 kaikki yli 55-vuotiaiden reisinluun varren murtumia koskevat potilastapaukset, joilla selvitettiin bisfosfonaattien yhteyttä epätyypillisiin murtumiin. Naisilla oli kolminkertainen riski miehiin verrattuna. Alendronaatin käyttö lisäsi riskiä kaksinkertaiseksi risedronaattiin verrattuna.

Epätyypillisen murtuman absoluuttinen vaara neljän vuoden käytön jälkeen oli 11 murtumaa/10 000 potilasvuotta. Vaara pieneni 70 % vuodessa lääkkeen käytön jälkeen. Joka viides epätyypillisen murtuman saaneista potilaista ei ollut koskaan käyttänyt bisfosfonaatteja (11).

Reisiluun epätyypillinen murtuma muistuttaa rasisiumurtumaa (2). Tyypillinen kipualue sijaitsee useimmiten lonkan seudussa tai reiden alueella. Murtuman taustalla ovat toistuvat mikromurtumat (2). Epätyypillinen murtuma poikkeaa tavanomaisesta rasisiumurtumasta, joka paikallistuu yleensä reisiluun mediaalisen korteksin alueelle, sijaitsee useimmiten reisiluun varren yläkolmanneksen alueella ja on tyypiltään viisto. Epätyypillinen murtuma alkaa reisiluun lateraalikorteksin alueella, ja muutos sijaitsee reisiluun pikkusarvennoisen ja nivelnastan välisellä alueella. Murtuma kulkee yleensä poikittaissuuntaisesti. Reisiluun epätyypilliset murtumat liittyvät luun hajoamista voimakkaasti estäviin lääkehoitoihin. Syy-yhteys ja hoito-ohjeet on päivitetty uusimmassa Käypä hoito -suosituksessa (1).

Biopsioissa on todettu, että epätyypillisen murtuman alueella osteoklastit ja osteoblastit ovat vähentyneet tai jopa puuttuneet (12). Myös luun resorption on todettu lisääntyneen ja uudisluun muodostuksen vähentyneen. Murtuma paranee endostealisesti ja periostealisesti syntyvän uudisluun avulla, jonka jälkeen luukudos muuntuu normaaliksi (remodeling). Bisfosfonaatit ja denosumabi estävät remodeling-vaiheen, mutta eivät uudisluun muodostumista (2).

Epätyypillisen murtuman läkehoidosta ei ole tehty satunnaistettuja kontrolloituja tutkimuksia. Jos luustolääke on edelleen tarpeen, voidaan harkita teriparatidia, joka todennäköisesti nopeuttaa murtuman luutumista (2). Teriparatidihoidon jälkeen aloitettavalla luun hajoamista estävällä lääkkeellä voidaan ylläpitää hoitotulosta (1). Ydinnaulaa ei tulisi poistaa murtuman luutumisen jälkeen, mikäli osteoporoosilääkitys on jatkossa tarpeen.

Potilaamme on käyttänyt 40 vuoden ajan glukokortikoideja, jotka heikentävät luun kuntoa usealla mekanismilla (1). Tässä tapauksessa olisi pitänyt seurata luuston aineenvaihdunnan

TAULUKKO 2. Potilaan laboratorioarvot reisiluun ydinnaulauksen jälkeen.

Laboratoriokoe	Potilaan tulos	Viitearvot
Hemoglobiinipitoisuus	124	117–155 g/l/naiset
Leukosyyttimäärä	7,1	3,4–8,2 x 10 ⁹ /l/aikuiset
Lasko	29	< 30 mm/h/naiset 50–85 v
AFOS-pitoisuus	58	35–105 U/l/aikuiset
Kreatiniinipitoisuus	52	50–90 µmol/l/naiset
Kreatiniinipuhdistuma	> 60	> 60 ml/min/1,73 m ² /aikuiset
25-OH-D ₃ -vitamiinin pitoisuus	89	> 50 nmol/l/tavoitearvo
Ionisoitunut kalsium	1,21	1,16–1,3 mmol/l/aikuiset
Transglutaminaasi-vasta-aineet	< 7	< 7 U/ml/kaikki
Tyreotropiini	5,01	0,3–4,2 m U/l/ kaikki

merkkiaineita ja harkita jo vuonna 2012 teriparatidin käytön aloittamista ja välttää tsoledronihapon ja denosumabin käyttöä. Moniongelmaisen potilaamme hoidossa olisi pitänyt aikoinaan harkita lääketaukoja bisfosfonaattien käytön yhteydessä. Yli viisi vuotta kestävät bisfosfonaattihoidot lisäävät epätyypillisen murtuman riskiä (2).

Reisiluun epätyypillinen murtuma on vaikeaa tunnistaa ennen murtumaa (**TAULUKKO 1**). Mikäli potilas käyttää bisfosfonaattia tai denosumabia ja valittaa kipua reiden alueella tai molemmissa reisissä, on huomioitava epätyypillisen murtuman mahdollisuus. Luotettava tieto saadaan pikaisella magneettikuvauksella. Jos todetaan osittainen epätyypillinen murtuma, harkitaan leikkaushoitoa viimeistään, jos luutuminen ei edisty (13). Toinen vaihtoehto on teriparatidilääkitys (2). Murtuman taustalla oleva luustolääke lopetetaan, minkä jälkeen esimerkiksi vastakkaisen reiden epätyypillisen murtuman vaara pienenee nopeasti, vuodessa noin 70 % (14). Mikäli potilaalla on ollut aikaisemmin pitkäkestoinen bisfosfonaattihoito ja tarkoituksena on jatkaa denosumabilla, pitää tämä murtumariski huomioida (15). ■

KIRJALLISUUTTA

1. Osteoporoosi. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecim, Suomen Endokrinologiyhdistyksen ja Suomen Gynekologiyhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim 2018 [päivitetty 14.2.2018]. www.kaypahoito.fi.
2. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, ym. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2014;29:1–23.
3. Shane E, Burr D, Ebeling PR, ym. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2010; 25:2267–94.
4. Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, ym. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1294–301.
5. Pedrazzoni M, Giusti A, Girasole G, ym. Atypical femoral fractures in Italy: a retrospective analysis in a large urban emergency department during a 7-year period (2007–2013). *J Bone Miner Metab* 2017;35:562–70.
6. Dell RM, Adams AL, Greene DF, ym. Incidence of atypical nontraumatic diaphyseal fractures of the femur. *J Bone Miner Res* 2012;27:2544–50.
7. Paparodis R, Buehring B, Pelley EM, ym. A case of an unusual subtrochanteric fracture in a patient receiving denosumab. *Endocr Pract* 2013;19:e64–8.
8. Thompson RN, Armstrong C, Heyburn G. Bilateral atypical femoral fractures in a patient prescribed denosumab – a case report. *Bone* 2014;61:44–7.
9. Ramchand SK, Chiang CY, Zebaze RM, ym. Recurrence of bilateral atypical femoral fractures associated with the sequential use of teriparatide and denosumab: a case report. *Osteoporos Int* 2016;27: 821–5.
10. Schilcher J, Aspenberg P. Atypical fracture of the femur in a patient using denosumab – a case report. *Acta Orthopaedica* 2014;85:6–7.
11. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P, ym. Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use. Full report of a nationwide study. *Acta Orthopaedica* 2015;86:100–7.
12. Somford MP, Draijer FW, Thomassen BJ, ym. Bilateral fractures of the femur diaphysis in a patient with rheumatoid arthritis on long-term treatment with alendronate: clues to the mechanism of increased bone fragility. *J Bone Miner Res* 2009;24:1736–40.
13. Koh A, Guerado E, Giannoudis PV. Atypical femoral fractures related to bisphosphonate treatment issues and controversies related to their surgical management. *Bone Joint J* 2017;99–B:295–302.
14. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate use and atypical fractures of the femoral shaft. *N Engl J Med* 2011;364:1728–37.
15. Selga S, Nuñez JH, Minguell J, ym. Simultaneous bilateral atypical femoral fracture in a patient receiving denosumab: case report and literature review. *Osteoporos Int* 2016;27:827–32.

PETER LÜTHJE, LKT, ortopedian ja traumatologian dosentti
Pohjois-Kymen sairaala,
konsultoiva ortopedi 31.12.2017 asti

SAARA PIGG, sairaanhoitaja, Pohjois-Kymen sairaala
Kymenlaakson sairaanhoito- ja sosiaalipalvelujen
kuntayhtymä

SIDONNAISUDET

Peter Lüthje: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Orion),
muut sidonnaisuudet: Osakeomistus, Orion
Saara Pigg: Ei sidonnaisuuksia

SUMMARY

Three atypical femoral fractures in a patient with rheumatoid arthritis during bisphosphonate and denosumab use – a case report

Atypical femoral fractures in patients receiving long-term bisphosphonates have been noticed since 2005 and in patients receiving denosumab since 2013. There are only two previous reports thus far on this complication regarding both of these medications used consecutively. Although the risk of an atypical femoral fracture is very low, careful follow-up of these patients is important. If the patient complains pain in the hip, thigh or knee while receiving bisphosphonates or denosumab, a rapid magnetic resonance imaging (MRI) of the femur is necessary to identify a possible incomplete stress fracture. However, one in five patients suffering from an atypical femoral fracture has never used bisphosphonates.